

Uso das gliflozinas em nefrologia: Uma revisão narrativa

Use of gliflozins in nephrology: A narrative review

Uso de las gliflozinas en nefrología: Una revisión narrativa

Recebido: 06/01/2025 | Revisado: 13/01/2025 | Aceitado: 13/01/2025 | Publicado: 17/01/2025

Gabriel Vinícius Rohden

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7620-9390>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: gabriel.rohden97@gmail.com

Yuri Correa Luzio

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8185-2190>
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: jluzio@terra.com.br

Resumo

Por muito tempo as doenças crônicas não transmissíveis sofreram com uma escassez de terapias que pudessem fornecer aos pacientes uma melhora significativa de qualidade e expectativa de vida, além de reduzir as complicações diretas e indiretas de suas condições clínicas de base. Com o advento das gliflozinas, inibidores do cotransportador sódio-glicose do tipo 2, resultados promissores foram encontrados com base nesses objetivos, incluindo uma mudança de paradigmas dentro do curso natural da doença renal crônica e no âmbito da nefrologia enquanto especialidade. O objetivo deste estudo é contribuir como ferramenta de construção de conhecimento sobre o tema, descrever algumas de suas aplicações na prática médica e de maneira adicional, abrir espaço para o preenchimento de lacunas ainda não exploradas. Para tal finalidade, foi realizada uma revisão bibliográfica de caráter narrativo contendo artigos e diretrizes publicadas e disponíveis em bases de dados eletrônicas nos últimos 10 anos. Após a seleção dos textos, pode-se perceber a variedade de aplicações e o impacto atual que esse conjunto de medicamentos trouxe na prática clínica. Ainda, após a produção do texto, é possível demonstrar que ainda existem muitas lacunas que podem ser preenchidas e exploradas sobre o assunto.

Palavras-chave: Doença renal crônica; Nefrologia; Revisão; Inibidores do transportador sódio-glicose.

Abstract

For a long time, non-communicable chronic diseases suffered from a scarcity of therapies that could provide patients with a significant improvement in quality and life expectancy, as well as reduce the direct and indirect complications of their underlying clinical conditions. With the advent of SGLT2 inhibitors (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors), promising results have been found based on these objectives, including a paradigm shift in the natural course of chronic kidney disease and in the field of nephrology as a specialty. The aim of this study is to contribute as a tool for knowledge building on the topic, to describe some of its applications in medical practice, and additionally, to create space for filling gaps that have yet to be explored. For this purpose, a narrative literature review was conducted, containing articles and guidelines published and available in electronic databases over the last 10 years. After the selection of texts, it was possible to perceive the variety of applications and the current impact this class of medications has brought to clinical practice. Furthermore, after the production of the text, it is evident that many gaps still exist that can be filled and explored on the subject.

Keywords: Chronic kidney disease; Nephrology; Review; Sodium-glucose co-transporter inhibitors.

Resumen

Durante mucho tiempo, las enfermedades crónicas no transmisibles sufrieron por la escasez de terapias que pudieran proporcionar a los pacientes una mejora significativa en la calidad y esperanza de vida, además de reducir las complicaciones directas e indirectas de sus condiciones clínicas subyacentes. Con la llegada de los inhibidores del SGLT2 (inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2), se han encontrado resultados prometedores basados en estos objetivos, incluyendo un cambio de paradigma en el curso natural de la enfermedad renal crónica y en el ámbito de la nefrología como especialidad. El objetivo de este estudio es contribuir como una herramienta para la construcción de conocimiento sobre el tema, describir algunas de sus aplicaciones en la práctica médica y, adicionalmente, abrir espacio para el llenado de vacíos aún no explorados. Con este fin, se realizó una revisión bibliográfica de carácter narrativo que incluye artículos y directrices publicadas y disponibles en bases de datos electrónicas en los últimos 10 años. Tras la selección de los textos, se pudo observar la variedad de aplicaciones y el impacto actual que este grupo de medicamentos ha traído a la práctica clínica. Además, tras la producción del texto, es evidente que aún existen muchos vacíos que pueden ser llenados y explorados sobre el tema.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica; Nefrología; Revisión; Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa.

1. Introdução

Nos últimos anos, diversas medicações foram estudadas com intuito de demonstrar benefício em redução de mortalidade e aumento de qualidade de vida em pacientes portadores de doenças crônicas não transmissíveis (Tavares et al., 2016).

Dentre elas, os inibidores do cotransportador sódio-glicose do tipo 2 (iSGLT-2), também denominados de gliflozinas, tem-se apresentado, principalmente a partir de 2015, como uma das classes mais promissoras dentre as já descritas quando o assunto é redução de desfechos desfavoráveis ocasionados por complicações diretas ou indiretas de algumas das doenças crônicas mais incidentes e prevalentes no mundo, incluindo a doença renal (González, 2021; Insierra et al., 2023).

No âmbito da nefrologia, foco principal do trabalho, acrescentar uma nova medicação com capacidade de não apenas reduzir mortalidade, como também atrasar a progressão da doença renal crônica, demonstra grande impacto ao se analisar o panorama atual no Brasil (Ferreira, 2023).

Conforme o Censo de Diálise da Sociedade Brasileira de Nefrologia, em 2022 o número de pacientes em suporte renal artificial, a maioria em hemodiálise, ultrapassava 150.000 pessoas. Segundo o boletim epidemiológico publicado pelo Ministério da Saúde em setembro de 2024, só na atenção primária, o número de atendimentos de pacientes com algum grau de nefropatia chegou a 188.124 no ano passado (Brasil, 2024).

Perante o exposto, o objetivo deste trabalho é contribuir como ferramenta de construção de conhecimento sobre o tema, descrever algumas de suas aplicações na prática médica e de maneira adicional, abrir espaço para o preenchimento de lacunas ainda não exploradas. Ainda, em frente ao crescente contato com tais medicações, especialmente dentre as especialidades clínicas, incluindo a nefrologia, o artigo tem o intuito de servir como base teórica para atualizações e rápida consulta dos profissionais acerca do assunto.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura de caráter narrativa e não sistemática (Cavalcante & Oliveira, 2020).

Para o desenvolvimento do trabalho, a coleta de dados foi realizada utilizando, dentre outras fontes, as bases de dados SCIELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e PUBMED.

Como critérios de inclusão, foram selecionados os textos publicados entre os anos de 2015 e 2024 nas fontes anteriormente referidas, disponíveis de forma gratuita e publicados em português, inglês e espanhol.

Após o levantamento das publicações, àquelas pertinentes ao tema, com enfoque na área de nefrologia, foram selecionadas e utilizadas como fonte para a produção do presente artigo.

Ademais, na construção do projeto, não houve qualquer acesso a dados de prontuário ou pesquisa que envolvesse questionários eletrônicos, físicos ou entrevistas com pacientes, portanto, não houve necessidade de aprovação junto ao comitê de ética em pesquisa da instituição.

3. Resultados e Discussão

3.1 Classe Farmacológica e Mecanismo de Ação

As gliflozinas são medicamentos que atuam inibindo o cotransportador de sódio-glicose do tipo 2, localizados no túbulo contorcido proximal do néfron. De maneira geral, reduzem a reabsorção de sódio e glicose, gerando um efeito natriurético e glicosúrico, que reestabelece o feedback tubulo-glomerular e reduz a hiperfiltração (Koh et al., 2023).

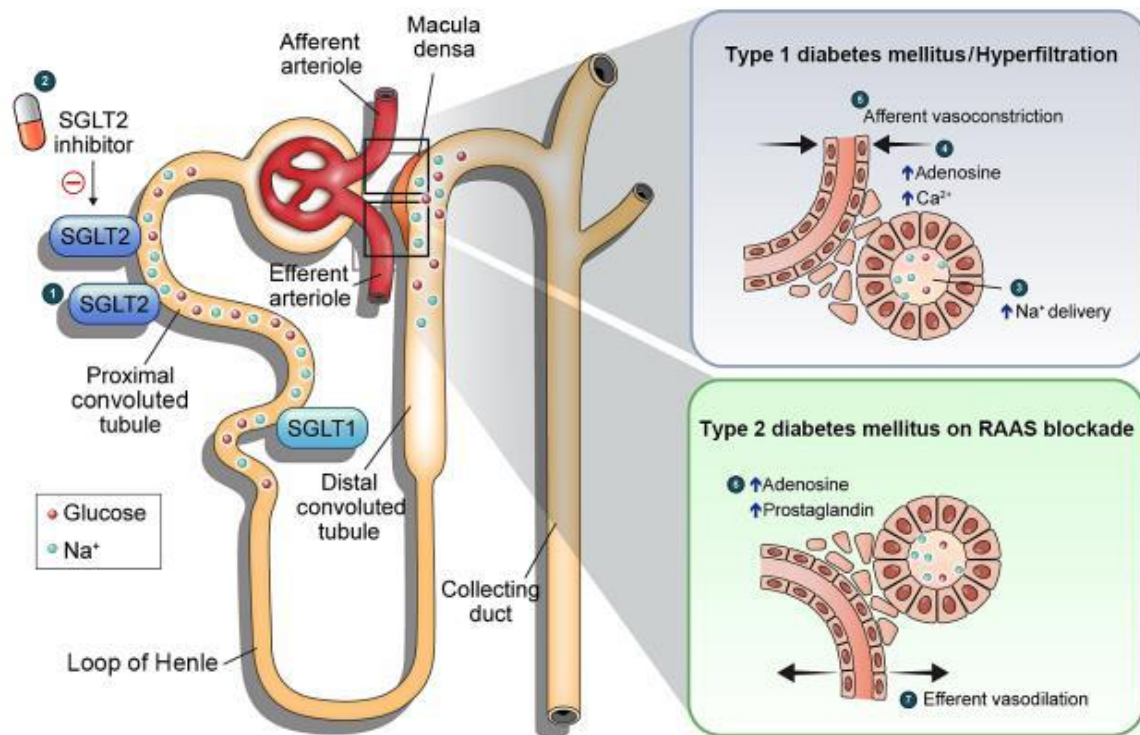
Isso é possível pois, ao se aumentar o aporte de sódio aos segmentos distais no néfron – porção final da alça de Henle e túbulo contorcido distal - a mácula densa interpreta essa diferença nas concentrações de solutos e leva a uma vasoconstrição

da arteríola aferente, afim de manter o ritmo de filtração glomerular constante. Em uma segunda análise, em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2, os iSGLT-2 atuam de forma semelhantes aos inibidores do sistema renina-angiotensinaaldosterona (SRAA), resultando em vasodilatação da arteríola eferente (Kim & Kim, 2022; Koh et al., 2023).

Seus efeitos tem influência importante no controle metabólico dos pacientes, dentre outros motivos, pelo fato de seu local de ação no néfron proximal ser o responsável por cerca de 90% da reabsorção de glicose e quase 70% da reabsorção do sódio tubular total (Koh et al., 2023).

A imagem a seguir (Figura 1) retrata o local de atuação das gliflozinas, os receptores envolvidos e a rede de sinalização que regula seus efeitos à nível celular.

Figura 1 - Ação dos inibidores do cotransportador sódio-glicose no néfron proximal. Observa-se que além da atuação direta na absorção e filtração de íons e moléculas, esse conjunto de medicações apresenta ainda funções importantes na hemodinâmica glomerular.



Fonte: Kim & Kim (2022).

Além dos descritos, essa classe também demonstrou possuir efeitos anti-inflamatórios importantes, capazes de diminuir a quantidade de mediadores circulantes como as interleucinas (IL) e o fator de necrose tumoral (TNF) (Bailey et al., 2022).

3.2 Além de um antidiabético

Após os estudos envolvendo as glitazonas, que levantaram questionamentos em relação a segurança de seu uso em determinados perfis de pacientes, houve uma crescente necessidade do surgimento de outras drogas que demonstrassem bons resultados no tocante ao controle glicêmico, e, em contrapartida, fossem seguros do ponto de vista cardiovascular (Carvalho & Heilberg, 2024).

Partindo desse pressuposto, as pesquisas com as gliflozinas ganharam força, especialmente quando os primeiros resultados vieram à tona. Em um primeiro momento, especificamente em pacientes diabéticos, os iSGLT-2 demonstraram uma

capacidade de redução dos níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre 0,5 e 1,0% (Garcia & Oliveira, 2022).

Com o avançar dos estudos, comprovou-se que essa classe de medicação não só auxilia de forma consistente no perfil metabólico e glicêmico, como também tem a capacidade de reduzir mortalidade e hospitalizações (Sridhar et al., 2020).

Posteriormente, análises de subgrupos comprovaram efeitos positivos também em pacientes portadores de comorbidades crônicas e não diabéticos. Então, além de despertar o interesse em aprofundar os conhecimentos acerca do mecanismo de ação e seus benefícios em órgãos e sistemas, as gliflozinas passaram a ter um papel importante nas terapias de pacientes cardiopatas e/ou com algum grau de perda de função renal, independentes do diagnóstico prévio de diabetes mellitus (Dekkers & Gansevoort, 2020).

Os resultados promissores encontrados em grandes estudos ano após ano, motivaram até mesmo uma atualização mais precoce do que o habitual das diretrizes de práticas clínicas em nefrologia mais respeitadas e utilizadas no mundo, o KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

3.3 Representantes e seus efeitos já explorados

Os iSGLT-2 mais estudados até o momento são compostos por três representantes: Empagliflozina, Dapagliflozina e Canagliflozina. O primeiro deles ganhou notoriedade principalmente após a publicação no ano de 2015 de um estudo que demonstrou importante redução de desfechos cardiovasculares e mortalidade em pacientes diabéticos que receberam a medicação quando comparada ao placebo, o EMPA-REG OUTCOME (Zinman et al., 2015).

Após os resultados promissores encontrados, mais pesquisas com o objetivo de elucidar melhor os efeitos benéficos dessa classe surgiram. Dentre elas, o programa CANVAS evidenciou os benefícios da Canagliflozina em desfechos cardiovasculares, além de redução de albuminúria e posteriormente o estudo CREDENCE, com a mesma medicação, demonstrou redução de desfecho composto renal (progressão da doença renal crônica, aumento de creatinina e mortalidade por causa renal e cardíaca) (Neal et al., 2017; Perkovic et al., 2019).

Em relação a aplicabilidade em pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC), os estudos de maior repercussão foram o DAPA-HF, publicado em 2019, que incluiu pacientes com fração de ejeção reduzida e demonstrou redução de mortalidade e hospitalizações em diabéticos e não diabéticos com o uso da Dapagliflozina. Em seguida, o EMPEROR-REDUCED, de 2020, alcançou benefícios equiparáveis com o uso da Empagliflozina. Mais recentemente, um estudo envolvendo pacientes portadores de IC com função ventricular preservada, chamado EMPEROR-PRESERVED, validou os benefícios da classe também nesse perfil de pacientes (Zannad et al.; 2020; Anker et al., 2021).

3.4 Futuro promissor para a nefrologia

3.4.1 Atraso na progressão da doença renal crônica

Como exposto anteriormente, os primeiros resultados envolvendo o uso das gliflozinas motivou uma análise mais detalhada de subgrupos, culminando com a publicação de estudos interessados em analisar o impacto das medicações em determinados órgãos ou sistemas, incluindo os rins e a doença renal (Dekkers & Gansevoort, 2020).

No tocante a nefrologia, o DAPA-CKD foi um estudo de grande impacto onde o desfecho primário foi renal. Envolvendo 4.703 participantes e publicado em 2020, os resultados demonstraram que o uso da Dapagliflozina foi associado à diminuição da redução da taxa de filtração glomerular (TFG) em até 50%, atraso da progressão para doença renal em estágio terminal e também diminuição do número de mortes por causa renal e cardiovascular (Heerspink et al., 2020).

Já em 2022, o KDIGO, passou a recomendar o uso das gliflozinas em pacientes portadores de DRC, DM e TFG > 20 mL/min/1,73m². Em 2024, em sua atualização mais recente, as indicações para o uso dos iSGLT-2 passaram a ser as seguintes: Pacientes diabéticos e portadores de DRC com TFG estimada ≥ 20 mL/min/1,73 m²; Pacientes não diabéticos e com DRC que

apresentam TFG ≥ 20 mL/min/1,73 m² e albuminúria ≥ 200 mg/g ou na presença concomitante de IC. Sugere-se o uso ainda para pacientes com TFG entre 20 e 45 mL/min/1,73 m² mesmo sem albuminúria (KDIGO, 2024).

3.4.2 Glomerulopatias

Outra causa de doença renal crônica, as glomerulopatias, também ganharam nos últimos anos novas opções de tratamento com objetivo de evitar a progressão para estágios terminais. Apesar de ainda não tão bem consolidada como nos casos de doença renal de outras etiologias, especialmente diabética, os iSGLT-2 foram estudados também em casos de pacientes portadores de doenças autoimunes (Rodrigues et al., 2024).

A Nefrite Lúpica, complicação grave do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), foi uma das doenças estudadas recentemente. Dados recentes demonstraram que pacientes portadores de LES apresentaram benefício do uso das gliflozinas quando comparado ao placebo com desfechos que incluíram a redução da incidência de nefrite lúpica, necessidade de diálise ou transplante renal e até diminuição de mortalidade geral (Yen et al., 2024).

A Glomerulonefrite por Imunoglobulina A (IgA) foi outra doença glomerular de componente autoimune estudada. Visto que a proteinúria é um dos marcadores de gravidade e prognóstico dessa condição, o uso dos iSGLT-2, especialmente associados aos inibidores do SRAA, apresentam efeitos importantes em preservação da função renal e melhora clínica daqueles pacientes portadores dessa nefropatia (Rodrigues et al., 2024).

3.4.3 Nefrolitíase

Análises de estudos encontradas apontam para uma redução de 30-50% na formação de cálculos urinários em pacientes diabéticos, porém, os mecanismos para tal fato não foram ainda elucidados. O que se sabe até então é que uma das explicações pode estar relacionada ao aumento de excreção de ácido úrico, um efeito adicional do uso dessas medicações (Schietzel et al., 2022; Bailey et al., 2022).

Estudos experimentais em ratos demonstraram um efeito também na redução de cálculos de oxalato de cálcio com o uso dos iSGLT-2, sem alteração de aporte hídrico ou volume urinário (Carvalho & Heilberg, 2024).

Embora indícios favoráveis tenham sido encontrados em estudos já publicados, faltam dados onde o desfecho principal seja a proteção contra a formação de cálculos. Devido a grande prevalência dessa patologia e o crescente número de estudos, em um futuro próximo, as gliflozinas poderão ganhar até uma nova indicação (Schietzel et al., 2022).

3.4.4 Transplante Renal

O aumento do número de transplantes renais nos últimos anos é acompanhado também pela necessidade de otimização dos cuidados que visem aumentar a sobrevida dos receptores e o controle de comorbidades adjacentes (Brasil, 2024).

Visto a grande prevalência de diabetes mellitus em pacientes transplantados, o uso dos iSGLT-2 parece bem tolerado nessa população de pacientes. Apesar de não haver dados relacionados diretamente a preservação do enxerto, essa classe de medicamentos demonstra mais uma vez ser uma opção terapêutica segura (Freitas, 2024).

4. Considerações Finais

As gliflozinas são uma importante classe de medicamentos no contexto da nefrologia, tanto nos pacientes portadores de diabetes como naqueles não acometidos por essa comorbidade, oferecendo benefício sobre o controle glicêmico, proteção renal e cardiovascular.

Em contrapartida, vale ressaltar que o uso dos iSGLT-2 deve ser acompanhado de cautela e individualização, visto que não estão livres de contraindicações ou efeitos colaterais. Entre os mais relevantes, destaca-se o aumento de risco para infecções

urinárias, alterações hidroeletrólíticas e cetoacidose euglicêmica.

Perante os resultados já descritos, conclui-se que essa classe representa atualmente uma das mais importantes no contexto clínico de pacientes nefropatas em diferentes estágios evolutivos. A descoberta crescente de possibilidades terapêuticas faz com que elas sejam cada vez mais utilizadas na prática dos profissionais médicos.

Ademais, o amplo espectro de indicações em diferentes condições clínicas ainda deixa lacunas acerca do completo potencial dessas drogas, tornando necessária a produção de mais conhecimento sobre o tema, alcançando por sua vez os diferentes níveis de cuidados com os pacientes.

Referências

- Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Bocchi, E., Böhm, M., Brunner-La Rocca, H. P., Choi, D. J., Chopra, V., Chuquiure-Valenzuela, E., Giannetti, N., Gomez-Mesa, J. E., Janssens, S., Januzzi, J. L., Gonzalez-Juanatey, J. R., Merkely, B., Nicholls, S. J., Perrone, S. V., Piña, I. L., Ponikowski, P., EMPEROR-Preserved Trial Investigators (2021). Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*, 385(16), 1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
- Bailey, C. J., Day, C., & Bellary, S. (2022). Renal protection with SGLT2 inhibitors: Effects in acute and chronic kidney disease. *Current Diabetes Reports*, 22(1), 39-52. <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01442-z>
- Carvalho, M., & Heilberg, I. P. (2024). Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in nephrolithiasis: should we "gliflozin" patients with kidney stone disease? *Jornal brasileiro de nefrologia*, 46(3), e20230146. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0146en>
- Cavalcante, L. T. C., & Oliveira, A. A. S. (2020). Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos. *Psicologia em Revista*, 26(1), 83-102.
- Dekkers, C. C. J., & Gansevoort, R. T. (2020). Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: extending the indication to nondiabetic kidney disease?. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 35(Suppl 1), i33–i42. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz264>
- Ferreira, D. P. (2023). A importância da atenção em Nefrologia no Sistema Único de Saúde (SUS). *Health Research Journal*, 4(19), 876. <https://doi.org/10.51723/hrj.v4i19.876>
- Freitas, J., Francisco, J. T., Coimbra, M. T., Carvalho, R., Vilela, S., Silvano, J. L., Ribeiro, C., Malheiro, J., Pedrosa, S., Almeida, M., Fonseca, I., & Martins, L. (2024). Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in kidney transplant recipients – A retrospective single center study. *Brazilian Journal of Transplantation*, 27. https://doi.org/10.53855/bjt.v27i1.546_PORT
- Garcia, J. N., & Oliveira, J. C. (2022). Revisão sobre o uso de inibidores de cotransportador sódio-glicose 2 e agonistas de peptídeo 1 em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, 17(44), 2428. [https://doi.org/10.5712/rbmf17\(44\)2428](https://doi.org/10.5712/rbmf17(44)2428)
- González, V. (2021). Gliflozinas: más que antidiabéticos orales. Una breve revisión de la literatura. *Revista Uruguaya de Cardiología*, 36, e401. <https://doi.org/10.29277/cardio.36.2.8>
- Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., Mann, J. F. E., McMurray, J. J. V., Lindberg, M., Rossing, P., Sjöström, C. D., Toto, R. D., Langkilde, A. M., Wheeler, D. C., & DAPA-CKD Trial Committees and Investigators (2020). Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England journal of medicine*, 383(15), 1436–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- Insera, F., Forte, E., Elbert, A., Waisman, G., & Castellaro, C. (2023). Position statement: Effect of SGLT2 inhibitors on blood pressure, vascular damage, kidney disease, and associated cardiovascular risk. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes*, 57(140-158).
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2024). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international*, 105(4S), S117–S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
- Kim, N. H., & Kim, N. H. (2022). Renoprotective mechanism of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: Focusing on renal hemodynamics. *Diabetes & Metabolism Journal*, 46, 543-551. <https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0209>
- Koh, E. S., Kim, G.-H., & Chung, S. (2023). Intrarenal mechanisms of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on tubuloglomerular feedback and natriuresis. *Endocrinology and Metabolism*, 38, 359-372. <https://doi.org/10.3803/EnM.2023.1764>
- Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. (2024). Boletim epidemiológico (Vol. 55, N.º 12, 11 set.). <https://www.gov.br/saude/pt-br>.
- Neal, B., Perkovic, V., & Matthews, D. R. (2017). Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 377(21), 2099. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1712572>
- Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H. J. L., Charytan, D. M., Edwards, R., Agarwal, R., Bakris, G., Bull, S., Cannon, C. P., Capuano, G., Chu, P. L., de Zeeuw, D., Greene, T., Levin, A., Pollock, C., Wheeler, D. C., Yavin, Y., Zhang, H., ... CREDENCE Trial Investigators (2019). Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England journal of medicine*, 380(24), 2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
- Rodrigues, M. F., Vieira de Melo, N. C., & Sousa da Silva, L. C. (2024). Antiproteinuric effect of sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with IgA nephropathy: Case report and literature review. *Brazilian Journal of Health Review*, 7(1), 5478-5486. <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n1-444>

Schietzel, S., Bally, L., Cereghetti, G., Faller, N., Moor, M. B., Vogt, B., Rintelen, F., Trelle, S., & Fuster, D. (2022). Impact of the SGLT2 inhibitor empagliflozin on urinary supersaturations in kidney stone formers (SWEETSTONE trial): protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *BMJ open*, 12(3), e059073. <https://doi.org/10.1136/bmjopen2021-059073>

Sridhar, V. S., Dubrofsky, L., Boulet, J., & Cherney, D. Z. (2020). Making a case for the combined use of SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor agonists for cardiorenal protection. *Brazilian Journal of Nephrology (Jornal Brasileiro de Nefrologia)*, 42(4), 467-477. <https://doi.org/10.1590/2175-8239/JBN-2020-0100>

Tavares, N. U., Luiza, V. L., Oliveira, M. A., Costa, K. S., Mengue, S. S., Arrais, P. S. D., et al. (2016). Acesso gratuito a medicamentos para tratamento de doenças crônicas no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 50(supl 2), 7s.

Yen, F. S., Wang, S. I., Hsu, C. C., Hwu, C. M., & Wei, J. C. (2024). Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Nephritis Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *JAMA network open*, 7(6), e2416578. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.16578>

Zannad, F., Ferreira, J. P., Pocock, S. J., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Brueckmann, M., Ofstad, A. P., Pfarr, E., Jamal, W., & Packer, M. (2020). SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet (London, England)*, 396(10254), 819–829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)

Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., Inzucchi, S. E., & EMPA-REG OUTCOME Investigators (2015). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 373(22), 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>